

Selten und häufig spät erkannt

Akromegalie: Diagnose und Behandlung im Jahre 2016

Dr. med. Lenka Radoš, Dr. med. Stefan Jenni, Prof. Dr. med. et phil. Emanuel Christ

Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsklinik Bern, Inselspital, Bern

Die Akromegalie ist eine seltene und häufig erst spät erkannte Erkrankung mit erhöhter Morbidität, Mortalität und eingeschränkter Lebensqualität. Aufgrund der subtilen und langsamen Progression der akromegalen klinischen Zeichen ist der Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung nicht selten um Jahre verzögert.

Einleitung

Die Akromegalie wird durch die autonome und exzessive Sekretion von Wachstumshormon (WH) verursacht. WH stimuliert die hepatische Sekretion von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), der für viele der klinischen Manifestationen der Akromegalie verantwortlich ist. Die jährliche Prävalenz der Erkrankung liegt in Europa bei 30–70 pro 1 Mio. Personen [1] mit einer jährlichen Inzidenz von 3–4 pro 1 Mio. Einwohner [2], wobei neuere Studien eine deutlich höhere Prävalenz vermuten [3]. Männer und Frauen scheinen gleich häufig betroffen zu sein, wobei die Diagnose durchschnittlich um das 44. Lebensjahr gestellt wird [2].

Ein WH-Exzess im Kindesalter vor Schluss der Epiphysenfugen ist sehr selten und führt zu hypophysärem Gigantismus. Es handelt sich dabei um ein besonders schweres Krankheitsbild, das gemäss neuen Daten einen genetischen Hintergrund haben kann [4].

Die häufigste Ursache der Akromegalie ist ein WH-sezierndes Hypophysenvorderlappen-Adenom der somatotrophen Zellreihe (>95%) [5]. Andere mögliche Ursachen wie ein WH-releasing-Hormon(WHRH)-seziernder Hypothalamustumor oder eine ektope WH/WHRH-Sekretion durch einen neuroendokrinen Tumor (Lunge, Pankreas) sind sehr selten [6, 7]. Ebenfalls sehr selten kommt bei Erwachsenen die Akromegalie in einem genetischen Kontext vor (multiple endokrine Neoplasie [MEN] Typ 1, Carney-Komplex, familiäre Akromegalie, McCune-Albright-Syndrom).

Wir erachten es als wichtig, diese seltene Erkrankung mit ihren klinischen Spielformen in Erinnerung zu rufen, insbesondere da die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität durch eine Früherkennung positiv beeinflusst werden können.



Pathophysiologie

In der Kindheit ist das WH für das (Längen-)Wachstum verantwortlich. Wachstum kann auch als ein extremer Zustand von Anabolismus betrachtet werden. WH unterstützt den Muskel- und Knochenaufbau mit direkter anaboler Wirkung auf den Protein- und den Knochenstoffwechsel. Gleichzeitig wirkt WH lipolytisch und stellt dem Körper so ein energiereiches Substrat für den Anabolismus zur Verfügung. Im Erwachsenenalter nimmt die WH-Sekretion mit zunehmendem Alter quantitativ ab, wobei die metabolische Wirkung aber erhalten bleibt.



Lenka Radoš

Die hypophysäre Sekretion von WH wird durch zwei hypothalamische Hormone gesteuert: durch das stimulierende WRRH und das inhibitorische Somatostatin (Abb. 1). Die Sekretion von WH ist weiterhin beeinflusst durch adrenerge und dopaminerge Hormone sowie

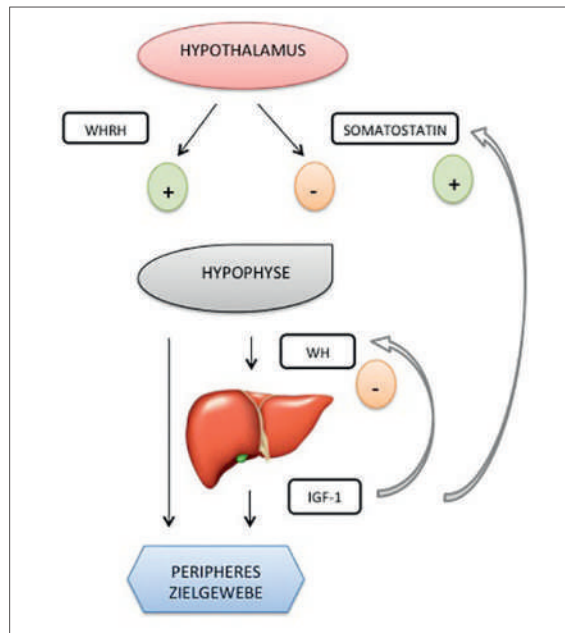


Abbildung 1: Pathophysiologie des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises des Wachstumshormons.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

WH: Wachstumshormon

WRRH: Wachstumshormon-releasing-Hormon

durch andere zentralnervöse und metabolische Faktoren (Aminosäuren, Glukose).

WH wird pulsatil mit nächtlichen Peaks ausgeschüttet. Die peripheren Effekte des WH werden durch IGF-1 vermittelt, das einerseits durch das WH stimuliert in der Leber gebildet und andererseits auch in vielen Geweben parakrin sezerniert wird. IGF-1, das an mindestens sechs verschiedene Bindungsproteine gebunden ist, hat eine deutlich längere Halbwertszeit im Vergleich zu WH und wirkt negativ rückkoppelnd auf dessen weitere Ausschüttung. Bei der Akromegalie ist dieser Regelkreis jedoch durch die Autonomie der WH-Sekretion gestört.

Diagnose

Klinik

Das klinische Erscheinungsbild akromegaler Patienten wird durch periphere somatische und metabolische Effekte des erhöhten WH/IGF-1-Spiegels, durch lokale Komplikationen des Hypophysenadenoms und durch hormonelle Ausfälle der anderen Hypophysenachsen geprägt. Da das WH seine Wirkung an verschiedenen peripheren Organen ausübt, ist die klinische Symptomatik sehr vielfältig, und es ist nicht selten das gleichzeitige Auftreten von – isoliert betrachtet – häufigen Symptomen und Krankheiten (z.B. Gelenkschmerzen, Schwitzen, Schlafapnoesyndrom, Karpaltunnelsyndrom, Diabetes, Hypertonie etc.), das zur klinischen Verdachtsdiagnose führt (Tab. 1).

Tabelle 1: Klinische Manifestationen der Akromegalie.

Zentral lokale Effekte

| | |
|----------------------|---|
| Zentralnervensystem | Kopfschmerzen, Visusverlust (bitemporale Hemianopsie), Hirnnervenausfälle (Hirnnerven III, IV, VI) |
| Hypophysäre Funktion | Gonadotrope Insuffizienz (Oligo-/Amenorrhoe, Hitzewallungen, erektile Dysfunktion, Libidoverlust) durch Adenomgrösse Hyperprolaktinämie (Galaktorrhoe) Thyreotrope und kortikotrope Insuffizienz eher selten |

Periphere Effekte durch WH/IGF-1 – Endorganschäden

| | |
|------------------|---|
| Bindegewebe/Haut | Hautverdickung, Seborrhoe, vergrösserte und geschwollene Hände und Füsse, Vergrößerung der Gesichtszüge, tiefe Nasolabialfalte, Vergrößerung der Nase, hohe Stirnpartie wegen appositionellen Knochenwachstums, Verdickung der Lippen, Makroglossie, Vertiefung der Stimme, Karpaltunnelsyndrom, Hyperhidrose |
| Zähne/Kiefer | Mandibuläre/maxilläre Prognathie (Vorstand des Oberkiefers) und Makrognathie (Vergrößerung des Kiefers), die zur Malokklusion führen, vergrößerter Zahnabstand |
| Knochen/Gelenke | Gigantismus in Kindheit (vor Schluss der Epiphysenfugen), keine Veränderung der Körpergrösse bei Erwachsenen, Gelenksbeschwerden durch hypertrophe Arthropathie aufgrund Synovia- und Knorpelwachstum (Knie, Knöchel, Hüfte, Wirbelsäule) |
| Viszeral | Organomegalie (Schilddrüse, Herz, Leber, Lungen, Nieren, Prostata) |
| Schilddrüse | Diffuse Struma multinodosa (euthyreot) |
| Kardiovaskulär | Arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, diastolische Dysfunktion, Arrhythmien, Herzinsuffizienz |
| Pulmonal | Obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| Metabolisch | Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie |
| Gastrointestinal | Divertikel, Polypen mit möglicherweise erhöhtem Risiko für Adenokarzinom des Kolons |

Abkürzungen:

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

WH: Wachstumshormon

Periphere somatische und metabolische Effekte

Die erhöhten Hormonspiegel fördern das Wachstum vieler Gewebe wie Bindegewebe, Haut, Knorpel, Knochen und viszerale Organe. Klinisch kann dies zu Symptomen im muskuloskelettalen Bereich (Gelenksbeschwerden, Verbreiterung der Akren, Vergrößerung der Gesichtszüge), im neurologischen Bereich (Kopfschmerzen, Karpaltunnelsyndrom [8]), im pneumologischen Bereich (Schlafapnoesyndrom) und im zahnärztlichen Bereich (Schwierigkeiten der Zahnsanierung, verbreiterte Zahnabstände) führen. Weiterhin kann der meta-

bolische Effekt durch Insulinantagonismus zur Neu-diagnose oder zur Verschlechterung eines Diabetes mellitus führen. Durch den direkten renalen Effekt von WH (Wasserretention) kann ebenfalls eine arterielle Hypertonie bei Diagnose dokumentiert werden.

Lokale Komplikationen

Die somatotrophen Hypophysenadenome können durch ihre meist bereits ausgedehnte Grösse von >1 cm (Makroadenome) zu lokalen Beschwerden führen: Gesichtsfeldausfälle kommen typischerweise im Sinne einer bitemporalen Hemianopsie durch eine Chiasma-opticum-Kompression zustande oder seltener Augennervenlähmungen bei Infiltration in den Sinus cavernosus.

Hypophysenachsen

Der Ausfall weiterer hypophysärer Achsen durch Kompression der anderen hormonproduzierenden Areale kann vorkommen, wobei die gonadotrope Insuffizienz am häufigsten ist [9]. Eine zusätzliche Hyperprolaktinämie kommt in einem Drittel der Fälle vor, entweder durch Kosekretion von WH und Prolaktin durch das somatomammotrophe Hypophysenadenom oder durch die Verhinderung der prolaktinhemmenden Wirkung des Dopamins durch die grössenbedingte Beeinträchtigung des hypothalamo-hypophysären Blutflusses im Hypophysenstiel durch das Makroadenom.

Screening

Klinische, auf eine Akromegalie verdächtige Zeichen sind eine Vergrößerung des Kiefers (Makrognathie, Prognathie), Vergrößerung der Gesichtszüge, Vergrößerung der Füße (mit entsprechender Zunahme der Schuhnummer) sowie der Hände (Fingerringe oder Handschuhe passen nicht mehr) (Abb. 2 und 3). Insgesamt verlaufen die Veränderungen häufig sehr langsam, so dass die Patienten selten die Veränderungen selbst bemerken. Häufig hilft bei auffälligen Gesichtszügen ein Vergleich mit einem älteren Ausweisfoto oder eine Fremdanamnese.

Weitere verdächtige Komorbiditäten sind arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Arthropathien, Karpaltunnelsyndrom, Schlafapnoesyndrom, vermehrtes Schwitzen und neurologische Beschwerden. All diese Krankheiten sind aber isoliert betrachtet häufig, und es ist deshalb das gleichzeitige Vorhandensein dieser Komorbiditäten, das gezielt zu einem Screening auf Akromegalie führen sollte [5].

Die Erstvorstellung der Patienten erfolgt häufig beim Hausarzt, Neurologen, Rheumatologen, Pneumologen oder Zahnarzt [10]. Aufgrund der Seltenheit der Erkan-



Abbildung 2: Typische akromegale Gesichtszüge mit Vergrößerung der Gesichtszüge, appositionelles Knochenwachstum an der Stirne, Prognathie zur Zeit der Diagnosestellung. Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.



Abbildung 3: Vergrösserte und vergrößerte Hände mit geschwollenen Fingern eines Patienten mit Akromegalie (* = Hand des Arztes im Vergleich). Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

kung und der verschiedenen Anlaufstellen wird die Diagnose häufig erst nach jahrelangen (durchschnittlich 12 Jahre) Symptomen gestellt [11].

Endokrinologen screenen Patienten meistens auf eine Akromegalie beim Nachweis einer Hypophysen-Raumforderung, die in einem anderen diagnostischen Kontext festgestellt wird (sogenanntes Inzidentalom) [12].

Fallbeispiel (Teil 1)

Ein 44-jähriger Patient wurde in die endokrinologische Sprechstunde zur Evaluation eines Hypophysenmakroadenoms zugewiesen, das im Rahmen von Kopfschmerzabklärungen entdeckt wurde. Der Patient berichtete über helmartige Kopfschmerzen seit 2 Monaten, auf gezieltes Befragen hin aber auch über diffuse Arthralgien seit 5 Monaten, Verdickung der Finger (Ehering nicht mehr abnehmbar) und ein Engegefühl beim Tragen von Schuhen. Die bisherigen vom Hausarzt initiierten physiotherapeutischen Massnahmen bei vermuteter muskulärer Verspannung des Nackens waren wirkungslos, weshalb eine Zuweisung zu einem Rheumatologen geplant war, die aber wegen des hypophysären Adenoms verschoben wurde. Weiterhin beschrieb der Patient eine Art Gleichgültigkeit und Lustlosigkeit, weshalb im Vorfeld bereits psychotherapeutische Gesprächstherapien bei einem Psychiater stattfanden.

In der persönlichen Anamnese berichtete der Patient über eine operative Dekompression eines Karpaltunnelsyndroms zwei Jahre zuvor.

Systemanamnestisch bejahte er ein ausgeprägtes Schnarchen ohne Atempausen und verneinte vermehrtes Schwitzen.

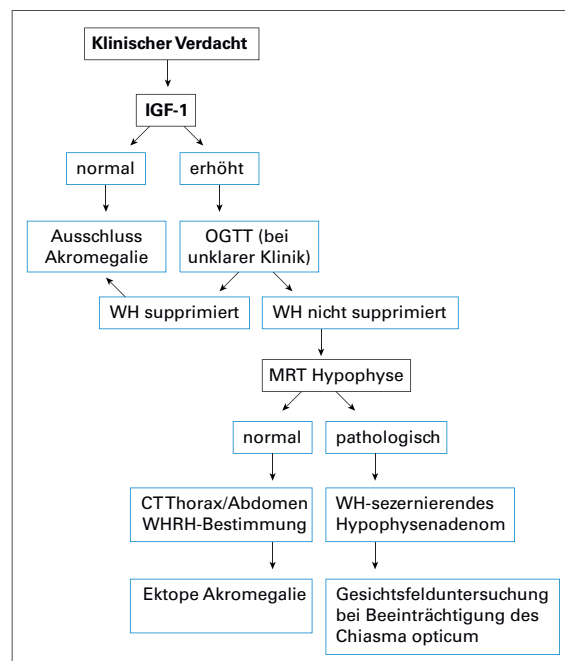


Abbildung 4: Abklärungsschritte bei klinischem Verdacht auf eine Akromegalie.

CT: Computertomographie

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

OGTT: Orale Glukosetoleranztest

MRT: Magnetresonanztomographie

WH: Wachstumshormon

WRRH: Wachstumshormon-releasing-Hormon

In der klinischen Untersuchung zeigte sich ein normalgewichtiger Patient in gutem Allgemeinzustand mit einem Blutdruck von 120/80 mm Hg und einem regelmässigen Puls von 72/min. Der Patient war kardiopulmonal unauffällig bei kompensiertem Status. Klinisch zeigte sich fingerperimetrisch ein uneingeschränktes Gesichtsfeld, was in der augenärztlichen Gesichtsfeldprüfung bestätigt werden konnte. Diskret verbreiterte Akren, prominente Augenbrauen und eine prominente Nasenbasis fielen auf (nach Vergleich mit früheren Fotos des Patienten), jedoch keine Makroglossie (Abb. 2).

Labor

Bei klinischem Verdacht oder Nachweis einer Hypophysenmasse werden die hypophysären Hormonachsen laborchemisch bestimmt. Falls das IGF-1 im altersabhängigen Bereich normal ausfällt, kann eine Akromegalie mit grosser Sicherheit ausgeschlossen werden (Abb. 4). Falsch erniedrigte Werte werden bei Hypothyreose, Mangelernährung, Leber- und Niereninsuffizienz, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus und Östrogentherapie gesehen [13, 14]. Bei erhöhtem IGF-1 kann – bei unklarer Klinik – zusätzlich ein oraler Glukosetoleranztest mit Messung von WH 2 Stunden nach Einnahme von 75 g Glukose durchgeführt werden. Dabei wird die autonome Sekretion des WH durch das Adenom nachgewiesen. Normalerweise supprimiert ein Blutzuckeranstieg die WH-Ausschüttung. Eine fehlende Suppression ist ein Hinweis für eine autonome Ausschüttung des WH. Gleichzeitig kann mit diesem Test die Glukosetoleranz evaluiert werden. Eine isolierte Messung des «random WH» kann in Zusammenhang mit einem gleichzeitig gemessenen Blutzucker nützlich sein, wird aber generell nicht empfohlen. Die Interpretation des «random WH» kann aufgrund pulsativer Ausschüttung, kurzer Halbwertszeit, Beeinflussung durch Fasten, Bewegung, Stress und Schlaf schwierig werden.

Bildgebung

Bei bestätigter laborchemischer WH-Autonomie wird als nächster diagnostischer Schritt eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse empfohlen, die Mikroadenome bis zu einer Grösse von 2–3 mm detektieren kann. Bei über drei Vierteln der Fälle zeigt sich häufig schon ein Makroadenom (>1 cm) mit möglicher para- und suprasellärer Ausdehnung. Bei normaler MRT der Hypophyse und des Schädels muss eine ektope Akromegalie vermutet, eine thorakoabdominelle Bildgebung durchgeführt sowie das WRRH gemessen werden [15]. Allenfalls sind auch weitere Abklärungen notwendig (z.B. Somatostatinrezeptorzintigraphie respektive ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET). Eine Gesichtsfeldmessung mittels Octopus®-Perimetrie wird empfohlen, wenn in der MRT-Bildgebung das Adenom an das Chiasma opticum reicht.

Fallbeispiel (Teil 2)

Die MRT zeigte ein grosses intra- und supraselläres Makroadenom (22 × 24 × 36 mm) mit Infiltration des linken Sinus cavernosus und raumfordernder Wirkung auf das angehobene Chiasma nervi optici.

Die formale Austestung des Gesichtsfeldes ergab jedoch keinen pathologischen Befund.

Laborchemisch wurden die hypophysären Achsen abgeklärt. Dabei zeigte sich eine suffiziente kortikotrope, thyreotrope, gonadotrope und mammatrope (Prolaktin-)Achse bei jedoch erhöhtem IGF-1 (1,6-fach über der oberen altersgerechten Norm) und deutlich erhöhtem WH. Es wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Bei nicht supprimierbarem WH nach Glukosebelastung konnte die Diagnose der Akromegalie definitiv gestellt werden. Gleichzeitig konnte auch dokumentiert werden, dass keine Glukoseintoleranz vorlag.

Therapie

Nach Besprechung an einem interdisziplinären Hypophysenboard (teilnehmende Disziplinen: Endokrinologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie, Radioonkologie, Neuropathologie) wird als primäre Behandlung im Allgemeinen eine operative Therapie des Hypophysenadenoms mittels mikroskopischer oder endoskopischer transsphenoidaler mikrochirurgischer Adenomresektion durch einen erfahrenen Neurochirurgen angestrebt (Abb. 5).

Falls die IGF-1-Konzentration postoperativ weiterhin erhöht bleibt (verlässliche Messung nach drei Monaten), gilt die Akromegalie als nicht kontrolliert, was eine medikamentöse Therapie nötig macht. Je nach Aus-

mass der persistierenden Autonomie wird eine medikamentöse Therapie eingeleitet (siehe unten).

Bildgebende Kontrollen werden im Allgemeinen erstmals drei Monate nach Operation durchgeführt, zu Beginn in jährlichem Abstand und dann nur bei biochemischer Veränderung. Gesichtsfeldkontrollen prä- und postoperativ sind nur bei Beeinträchtigung des Chiasma opticum nötig, wobei die Erholung des Sehnervs einige Monate postoperativ auf sich warten lassen kann. Bei hartnäckigem Verlauf bleibt die Radiotherapie eine zusätzliche letzte Option.

Chirurgie

Das postoperative Resultat hängt von der Erfahrung des Neurochirurgen ab. Bei erfahrenen Chirurgen zeigt sich für nicht infiltrierende Mikroadenome eine Remissionsrate von >85%, bei Makroadenomen eine Remissionsrate von 40–60% [17]. Eine histopathologische Aufarbeitung ist wichtig für die weitere Kategorisierung des Tumors bezüglich Aggressivität, duraler Invasion und Degranulation, was für das medikamentöse Therapieansprechen von Bedeutung ist.

Postoperative Komplikationen beinhalten Blutungen, Liquorlecks, Infektionen (Meningitis), Entwicklung eines Diabetes insipidus oder einer inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) sowie eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Diese Komplikationen sind aber in Referenzzentren sehr selten. Eine Verletzung der Arteria carotis oder Erblindung sind eine absolute Rarität [16].

Nur bei Patienten mit stark erhöhtem operativem Risiko aufgrund schwerer Komorbiditäten, die möglicherweise durch die Krankheit selber verursacht sind (Herzinsuffizienz, Verdickung des pharyngealen Bindegewebes, was die Intubation erschwert), oder bei Ablehnung der Operation durch den Patienten wird primär eine medikamentöse Therapie angeboten, bevor in einem zweiten Schritt die operative Therapie erneut evaluiert wird. Bei grossen, nicht resezierbaren, in den Sinus cavernosus infiltrierenden Makroadenomen wird ein chirurgisches Debulking angestrebt, da eine komplette Resektion nicht möglich ist.

Medikamentöse Therapie

Dopaminagonisten (meist Cabergolin, sehr selten Bromocriptin oder Quinagolid) werden bei leichter Erhöhung des IGF-1 mit oder ohne Hyperprolaktinämie als erste Monotherapie eingeleitet (Abb. 6). Das Nebenwirkungsprofil zeigt gastrointestinale Beschwerden, eine verstopfte Nase, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Orthostase und selten depressive Verstimmung. Unter höher dosierter Therapie mit Dopaminagonisten bei Morbus Parkinson wurden valvuläre Kardiopathien

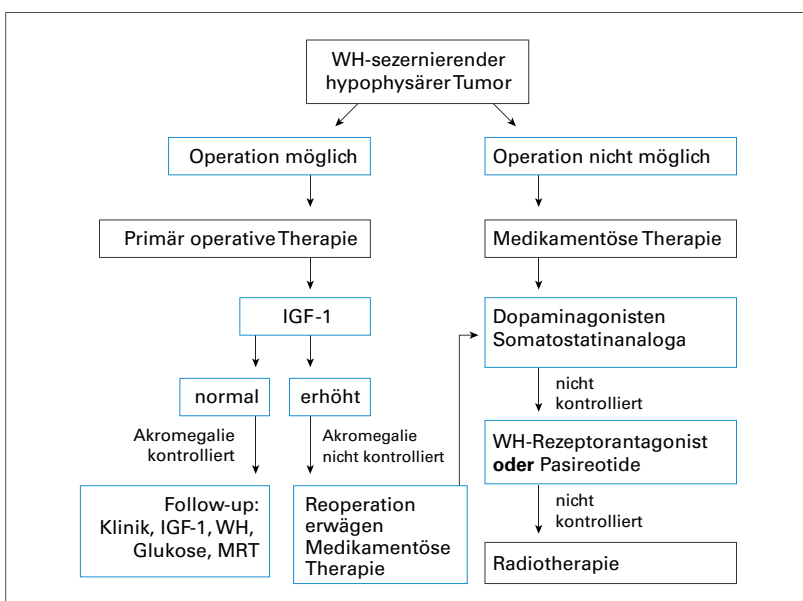


Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen nach Diagnosestellung einer Akromegalie.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

MRT: Magnetresonanztomographie

WH: Wachstumshormon

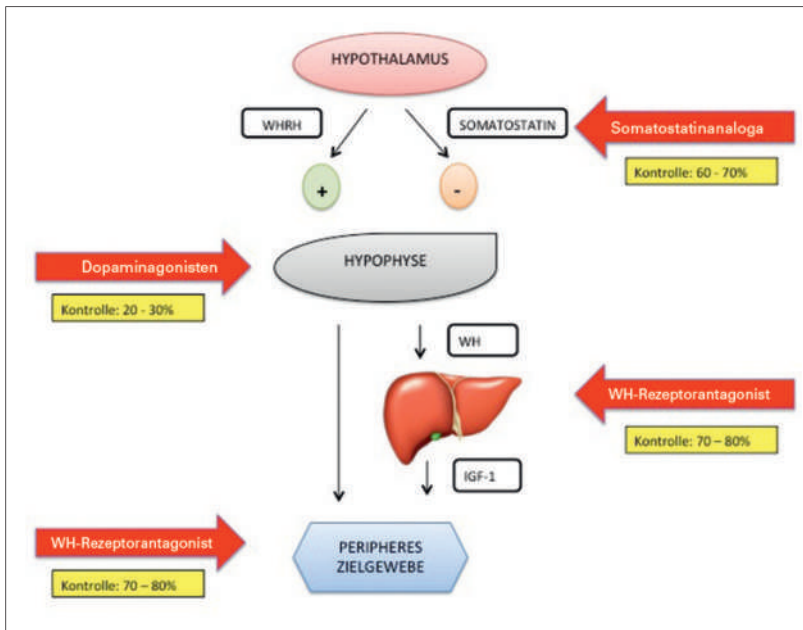


Abbildung 6: Wirkungsart der medikamentösen Therapie.

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

WH: Wachstumshormon

WHRH: Wachstumshormon-releasing-Hormon

beobachtet, die jedoch unter niedrigdosierter Therapie bei hypophysärer Erkrankung nicht beobachtet wurden [18].

Bei ungenügendem Ansprechen unter Dopaminagonisten erfolgt ein Wechsel auf ein Somatostatinanalogon (Octreotid oder Lanreotid). Bei deutlich erhöhter Krankheitsaktivität erfolgt häufig primär eine Somatostatinanalogatherapie. Somatostatinanaloga binden an Somatostatinrezeptoren, inhibieren die WH-Sekretion und führen in etwa 50–60% der Fälle zu einer Schrumpfung des Adenoms [19]. Octreotid wird intramuskulär, Lanreotid tief subkutan in monatlichen Abständen verabreicht. Als Nebenwirkung, häufig vorübergehend, beklagen die Patienten Übelkeit, Blähungen, Bauchbeschwerden, weichen Stuhlgang und Fettmalabsorption. Unter Somatostatinanaloga kann es durch die postprandial reduzierte Gallenblasenkontraktilität zur vermehrten Bildung von Gallensteinen kommen. Selten können aufgrund der antisekretorischen Wirkung auf die Insulinsekretion Glukosestoffwechselstörungen auftreten.

Bei weiterhin unkontrollierter Aktivität unter Somatostatinanaloga (\pm Dopaminagonisten) erfolgt ein Wechsel auf WH-Rezeptorantagonisten (Pegvisomant) mit täglicher subkutaner Injektion. Pegvisomant besetzt als polymerisiertes WH die peripheren WH-Rezeptoren, was zum Blockieren der peripheren IGF-1-Produktion führt. Somit wird primär die Wirkung des WH unterdrückt und nicht seine Sekretion, weshalb der

WH-Spiegel häufig steigt und nicht zur Therapiekontrolle herangezogen werden kann. Die Therapie mit WH-Rezeptorantagonisten ist sehr effektiv [21]. Da Pegvisomant keinen tumorsuppressiven Effekt hat, kann es – sehr selten – zum Adenomwachstum unter Therapie kommen. Deshalb werden regelmässige MRT zur Verlaufskontrolle empfohlen [22]. Als Nebenwirkung muss die Leberfunktion regelmässig monitorisiert werden, wobei eine dreifache Erhöhung der Transaminasen einen Therapieabbruch nach sich zieht. Weiterhin wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet (Schmerzen, Lipodystrophie und -atrophie). Neu ist als Zweitlinientherapie auch das etwas potentere Pasireotid, ein Nachfolgemedikament von Octreotid, in der Schweiz zugelassen. Im Unterschied zu Octreotid und Pegvisomant führt dieses Molekül nicht selten zu einem gestörten Glukosestoffwechsel [20].

Falls es trotz Ausweitung und Kombination der medikamentösen Therapie zu einer klinischen, laborchemischen oder bildgebenden Progression der Akromegalie kommt, wird eine erneute Operation oder eine Radiotherapie in Betracht gezogen.

Radiotherapie

Die Radiotherapie ist effektiv in der makroskopischen und laborchemischen Kontrolle der Akromegalie, wobei jedoch der Therapieerfolg teilweise erst 5–10 Jahre nach Bestrahlung eintritt. Bis dahin wird die medikamentöse Therapie weitergeführt. Daneben führt die Radiotherapie in mindestens 50% der Fälle zur Insuffizienz der anderen hypophysären Hormonachsen [23], wobei die gonadotrope Achse am häufigsten insuffizient wird (entscheidend bei einem Kinderwunsch), gefolgt von der kortikotropen und thyreotropen Achse. Des Weiteren führt der gewünschte Therapieeffekt nicht nur zu einer Kontrolle des WH-Überschusses, sondern kann sogar zu einem WH-Mangel führen, was die Lebensqualität weiter beeinflusst. Weitere seltene Komplikationen sind Hirnnervenlähmung, Visusverlust, mentale Defizite, zerebrovaskulärer Insult sowie zerebrale Zweitumoren.

Unter erfolgreicher Behandlung bildet sich häufig das Bindegewebewachstum zurück, und die Folgeerkrankungen bessern sich langsam (Besserung des Karpaltunnelsyndroms, des Schlafapnoesyndroms, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Hyperhidrosis, der Kopfschmerzen, des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie). Leider kommt es meistens zu keinem vollständigen Rückgang aller Symptome, insbesondere der Knochendeformitäten, so dass die Lebensqualität von Patienten mit Akromegalie deutlich eingeschränkt bleibt, auch bei biochemischer Kon-

trolle der Krankheit. Dabei trägt das veränderte äussere Erscheinungsbild der Patienten wesentlich zur eingeschränkten Lebensqualität bei [24, 25]. Deshalb muss die frühe Diagnose dieser Krankheit ein wichtiges Ziel sein.

Fallbeispiel (Teil 3)

Es erfolgte die interdisziplinäre Besprechung am Hypophysenboard, die Indikation zur transnasalen/transsphenoidalen Exstirpation wurde gestellt und selbige durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung bestätigte ein Hypophysenadenom, und die Expression von Wachstumshormon im Adenom wurde immunhistochemisch dokumentiert. Die Kopfschmerzen besserten sich nach der Operation etwas, ebenso die Arthralgien, waren aber nicht vollständig regredient. Laborchemisch sanken die IGF-1 und die WH-Konzentrationen, normalisierten sich aber nicht, was aufgrund der bekannten Infiltration des Adenoms in den Sinus cavernosus, die operativ nicht vollständig angegangen werden konnte, nicht erstaunlich war. In der postoperativen MRT nach drei Monaten zeigten sich regelrechte postoperative Verhältnisse ohne Hinweis auf ein Restadenom (Abb. 7). Unter 3- bis 4-wöchentlichen Injektionen von Somatostatinanaloga konnte eine weitere klinische Besserung erzielt werden, laborchemisch war die Akromegalie kontrolliert. Andere Hypophysenachsenaufälle sind bis jetzt nicht aufgetreten.

Nachsorge

Eine Standortbestimmung der Komplikationen des WH-Überschusses sollte spätestens nach der initialen Therapie (Operation) durchgeführt werden. Dazu gehören eine Koloskopie (Kolonpolypen und -karzinom gehäuft [26]), eine kardiologische Standortbestimmung (Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie und links-

ventrikuläre Hypertrophie gehäuft [27]) und bei klinischem Verdacht ein Screening für ein Schlafapnoe-syndrom [51]. Einige Endokrinologen empfehlen das Screening für Schilddrüsenknoten, wobei diesbezüglich die Datenlage etwas weniger konsistent ist [29]. Eine klinische Untersuchung der Schilddrüse sollte aber sicher durchgeführt werden. Natürlich gehört ein spezielles Augenmerk den kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie), auch wenn die erhöhte Mortalität dieser Krankheit meist nicht durch eine typische koronare Herzkrankheit verursacht wird, sondern durch die assoziierte Kardiomyopathie und daraus folgende Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen [27].

Neben der möglichen persistierenden Aktivität der WH-Autonomie müssen die etwaigen Ausfälle der anderen hypophysären Achsen klinisch und laborchemisch kontrolliert und allenfalls substituiert werden.

Fallbeispiel (Teil 4)

Im Rahmen der Kontrolle der Endorganschäden wurde eine Koloskopie durchgeführt. Dabei konnten zwei kleine Polypenknospen im Colon ascendens abgetragen werden. Histologisch zeigte sich ein tubuläres Adenom mit leichter Epitheldysplasie. In der Kontrollkoloskopie nach knapp drei Jahren zeigten sich lediglich winzige hyperplastische Polypen im Rektum, die belassen wurden.

In der kardiologischen Standortbestimmung konnte eine leichtgradige, unbedeutende Aorteninsuffizienz bei leicht erhöhtem linksventrikulärem Massenindex bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) dokumentiert werden. Knapp drei Jahre später waren die Verhältnisse unverändert. Weitere drei Jahre später zeigte sich eine leichte Befundprogredienz der Aorteninsuffizienz bei weiterhin erhaltener linksventrikulärer EF.

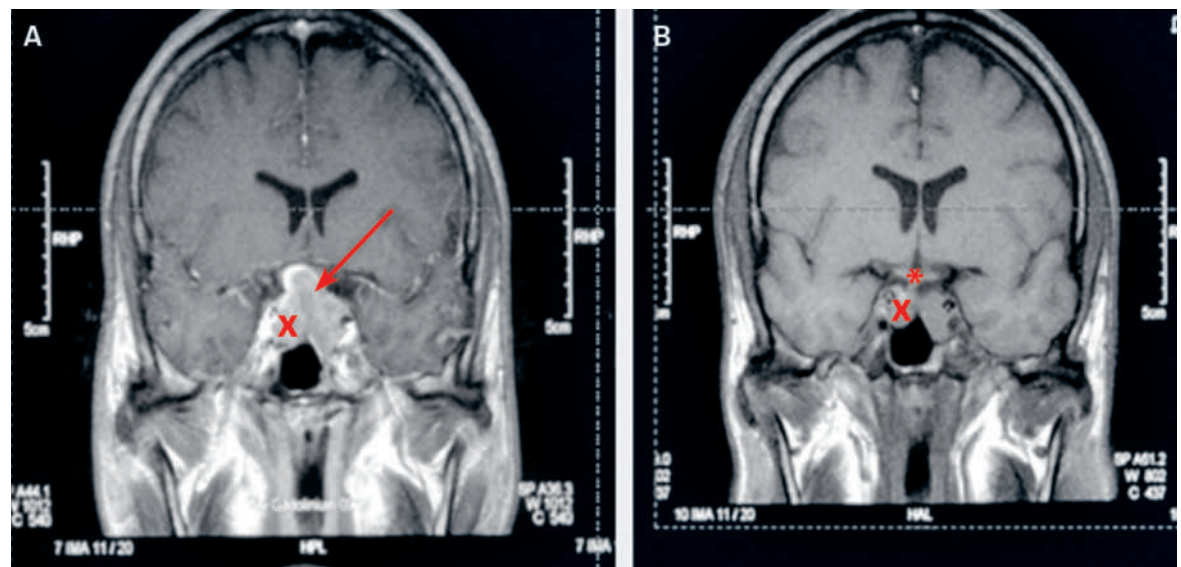


Abbildung 7: A: Magnetresonanztomographie (MRT) der Sella zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Makroadenom mit Pfeil; x = Infiltration des Sinus cavernosus). B: MRT der Sella 3 Monate postoperativ (x = Infiltration des Sinus cavernosus; * = Nervus opticus). Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis des Patienten.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. et phil.
Emanuel Christ
Universitätsklinik für
Diabetologie, Endokrinolo-
gie und Metabolismus
(UDEM)
Universitätsklinik Bern
Inselspital
CH-3010 Bern
emanuel.christ[at]insel.ch

Schlussfolgerungen aus dem Fallbeispiel

Der beschriebene Fall zeigt folgende Charakteristika der Akromegalie auf:

- Die Leitsymptomatik kann sehr unterschiedlich sein und betrifft häufig Symptome von verschiedenen internistischen Subspezialitäten. Nur das Zusammentreffen von verschiedenen häufigen Leitsymptomen (wie Kopfschmerzen und Arthralgien) führt zur klinischen Verdachtsdiagnose.

- Die laborchemische Diagnostik ist einfach und beinhaltet das Messen von IGF-1 als zuverlässigen Screeningtest.
- Neben der MRT (fokussiert auf die Hypophyse) ist bei Ausdehnung des Adenoms bis zum Chiasma opticum eine Austestung des Gesichtsfeldes indiziert.
- Die Akromegalie ist häufig mit Makroadenomen assoziiert, die neurochirurgisch nicht immer vollständig entfernt werden können, insbesondere bei Infiltration in die Sinus cavernosi wie bei diesem Patienten. Eine medikamentöse Therapie nach der chirurgischen Intervention ist deshalb in bis zu 50% der Fälle nötig.
- Eine Standortbestimmung der potentiellen Endorganschäden (Echokardiographie, Koloskopie, Schilddrüsenpalpation) sollte im Verlauf durchgeführt werden.
- Trotz eines klinischen Ansprechens auf alle Massnahmen und objektiver Kontrolle der Krankheit normalisieren sich die Symptome selten vollständig, was zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann, wie dies auch die Geschichte dieses Patienten bezeugt.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Akromegalie (Inzidenz 2–4/Mio. Einwohner/Jahr) wird durch eine autonome Sekretion von Wachstumshormon (WH), in den allermeisten Fällen in der Hypophyse, verursacht.
- WH stimuliert die hepatische Sekretion von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), der für die klinischen Manifestationen der Akromegalie mitverantwortlich ist.
- IGF-1/WH stimulieren das Wachstum von Bindegewebe, Haut, Knochen und Knorpel, was für die akromegalen Stigmata der vergrößerten Gesichtszüge, des Wachstums der Extremitäten sowie der Endorganschäden verantwortlich ist.
- Das Zusammentreffen von verschiedenen häufigen Krankheiten, wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Arthropathien, Karpaltunnelsyndrom, Schlafapnoesyndrom, vermehrtem Schwitzen und neurologischen Beschwerden (lokale Komplikationen des Hypophysenadenoms), sollte – bei verdächtigen äusseren Stigmata – zu einem Akromegaliascreening führen.
- Das Akromegaliascreening erfolgt laborchemisch durch Bestimmung der IGF-1-Konzentration.
- Trotz Fortschritten der neurochirurgischen und medikamentösen Therapiemöglichkeiten, die zur Prognoseverbesserung dieser seltenen Erkrankung geführt haben, sind Mortalität und Morbidität erhöht. Die Lebensqualität der Akromegaliepatienten ist eingeschränkt, auch nach erfolgter chirurgischer und medikamentöser Kontrolle der Erkrankung.
- Die erhöhte Mortalität dieser Krankheit ist vorwiegend durch die Kardiomyopathie und daraus folgende Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen bedingt.
- Patientinnen und Patienten mit Akromegalie sollten an einem Referenzzentrum mit interdisziplinärem Hypophysenboard betreut werden.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Jörg F. Rohrer, Facharzt für Innere Medizin, Mitglied FMH, hausärztliche Praxis in Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Anregungen, den Kollegen der Neuroradiologie am Inselspital für das zur Verfügung gestellte radiologische Bildmaterial sowie unserem Patienten für die Bilddokumentation.

Disclosure statement

E.C. hat an Advisory Boards von Novartis, Ipsen und Pfizer teilgenommen. Die übrigen Autoren deklarieren keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Bildnachweis

© Bernard Dunne | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Literatur

- 1 Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly-advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:605.
- 2 Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999 Jun;2(1):29–41.
- 3 Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377.
- 4 Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*. 2014;371:2363.
- 5 Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558.
- 6 Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med*. 1985;312:9.
- 7 Altstadt TJ, Azzarelli B, Bevering C, et al. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone-secreting carcinoid tumor: case report. *Neurosurgery* 2002;50:1356.
- 8 Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med* 2000;133:197.
- 9 Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:183.
- 10 Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):168–74.
- 11 Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102.
- 12 Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2117–21.
- 13 Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr*. 2001;20:251–7.
- 14 Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res*. 2002;57:105–12.
- 15 Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:497–502.
- 16 Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2732–40.
- 17 Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3190–8.
- 18 Maione L, Garcia C, Bouchachi A, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1714–9.
- 19 Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7:e36411.
- 20 Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:791–9.
- 21 van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358:1754–9.
- 22 Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:552–8.
- 23 Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3779–85.
- 24 Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–11.
- 25 Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, Christ ER. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):103–10.
- 26 Rokkas T, Pistiolos D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484.
- 27 Rizzo M, Montalto G, Rizvi AA, Christ ER. The role of elevated growth hormone on the increased atherosclerosis in patients with acromegaly. *Angiology*. 2012;63(7):492–4. doi: 10.1177/0003319712436578.
- 28 Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:533.
- 29 Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014;9(8):e104174. doi: 10.1371/journal.pone.0104174. eCollection 2014.